

387070

P.- 46.790

77/2047-Mö/SJ



-3 FEB. 1977

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK  
GYÁRA RT.

entidad /~~de nacionalidad~~ húngara

con domicilio en (Ujpest) Tó-utca 1-5, Budapest IV, Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE  
IMONIO CUATERNARIO".

(Clase Internacional C07c).

387070



Las sales de imonio cuaternarias eran preparadas hasta ahora de modo general por reacción de una aldi-  
mina, cetimina o un compuesto heterocíclico nitrogenado  
con un éster alcohílico o aralcohílico. En calidad de  
5 ésteres se utilizan, por ejemplo, ésteres de ácidos halo-  
hídricos (memorias de patentes húngaras números 149.147  
y 150.965, J. of Org. Chim. 20, 118-135), ésteres de áci-  
do sulfónico (Magyar Kém. Polyóirat 69. 177 (1.963)) o  
ésteres formados con otros ácidos fuertes (memoria de pa-  
10 tente británica número 605.402).

Según otros métodos conocidos, se hace reaccio-  
nar un éter en presencia de un halogenuro de hidrógeno,  
o un alcohol en presencia de un cloruro de ácido sulfóni-  
co, o un ácido halohídrico con una amina terciaria o un  
15 compuesto heterocíclico (memoria de patente alemana núme-  
ro 1.216.314, memoria de patente húngara número 149.147).

Estos procedimientos llevan aparejadas la des-  
ventaja de que la preparación de compuestos halogenados  
o ésteres necesarios para la formación de algunas sales  
cuaternarias es difícil y exige costosos aparatos. Así,  
20 por ejemplo, la preparación de la 2-alcohol-4-amino-5-  
clorometil-pirimidina o de la 2-alcohol-4-amino-5-bromome-  
til-pirimidina se lleva a cabo con el ácido clorhídrico  
gaseoso o el ácido bromhídrico corrosivos bien conocidos  
25 (memoria de patente británica número 911.511). La prepa-  
ración de la sal de imonio a partir del correspondiente  
alcohol o éter y una base heterocíclica en presencia de  
ácido clorhídrico gaseoso tiene desventajas similares.  
La duración de vida de los aparatos utilizados para tales  
30 procesos es acortada hasta una cuarta parte o una quinta



parte , o se deben emplear costosos aparatos especiales.

Los compuestos halogenados utilizados como producto intermedio son frecuentemente perjudiciales para la salud. La 2-metil-4-amino-5-clorometil-pirimidina provoca en los trabajadores un grave eccema. El efecto irritador de las mucosas de los halogenuros de bencilo es bien conocido.

Otras sales cuaternarias, por el contrario pueden ser preparadas de modo sencillo y con buenos rendimientos.

El objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de imonio de la fórmula (I) (en la cual R significa un grupo aralcoholo o heteroaralcoholo eventualmente sustituido; R<sup>1</sup> significa un grupo alcoholo eventualmente sustituido; R<sup>2</sup> significa un grupo alcoholo eventualmente sustituido, o los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar conjuntamente un anillo, el cual eventualmente puede contener un heteroátomo; R<sup>3</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo eventualmente sustituido, o los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar conjuntamente un anillo, el cual puede contener eventualmente un heteroátomo), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II) o sus sales (en que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan grupos alcoholo eventualmente sustituidos y R tiene el significado arriba indicado), con un compuesto de la fórmula general (III), (en que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> poseen los significados arriba indicados), y a continuación se transforma en caso deseado el producto en una sal.

La amina liberada durante la reacción puede ser eliminada - con el fin de completar la reacción -, de modo

387070

-3



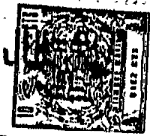
5 ventajoso, desde la mezcla de reacción. Por lo tanto es conveniente utilizar una sal cuaternaria tal que la amina resultante a partir de ella pueda ser eliminada con facilidad desde el sistema de reacción. La amina resultante puede ser eliminada desde el sistema por calentamiento o destilación, o la amina se separa desde la mezcla de reacción. Se pueden utilizar ventajosamente diferentes sales de alcoholo, aralcoholo, heteroalcoholo, trimetil-amonio o trietilamonio, dado que la trimetilamina o la trietilamina formadas durante la reacción pueden ser separadas -  
10 por destilación con facilidad desde la mezcla de reacción. Naturalmente, pueden utilizarse con el mismo éxito también los compuestos cuaternarios que contienen grupos etilo y metilo unidos con el átomo de nitrógeno.

15 La reacción puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de un disolvente. En calidad de disolvente pueden utilizarse hidrocarburos aromáticos y alifáticos, alcoholes, cetonas, ácidos orgánicos, amidas de ácido, etc. El exceso de la base terciaria puede servir ventajosamente como disolvente.  
20

En calidad de base nitrogenada pueden utilizarse los compuestos en los cuales el átomo de nitrógeno se encuentra en el anillo heterocíclico. La base orgánica puede utilizarse convenientemente en exceso.

25 La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura de 20-210°C. La duración de la reacción depende de los componentes utilizados y de la temperatura. La reacción se debe continuar en general hasta que la amina terciaria se elimina o se separa desde el sistema.

30 En el tratamiento de la mezcla de reacción, el



387070

5  
10  
15  
20  
25  
30

disolvente o la base utilizada en exceso pueden ser separados por destilación. Para la purificación, el residuo puede ser recristalizado en caso necesario. El producto de reacción insoluble es aislado desde la mezcla de reacción por filtración. Cuando en la reacción se utiliza un compuesto de amonio cuaternario, desde el que resulta una base insoluble, entonces se elimina la base primero por filtración y luego se recupera el producto deseado. La purificación del producto se puede llevar a cabo por cromatografía sobre una columna intercambiadora de iones. De este modo, también el anión de la sal cuaternaria puede ser intercambiado por un anión diferente cualquiera.

Los materiales de partida pueden prepararse - cuaternizando una base pirimidil-metil-terciaria con un agente alcoholante.

Otras particularidades del presente procedimiento pueden deducirse de los ejemplos. La extensión de protección no debe estar limitada no obstante de ninguno de los modos a los ejemplos.

Ejemplos.

1.- Se añaden 150 ml de alfa-picolina a 22,75 g de cloruro de bencil-trietil-amonio. La mezcla de reacción es destilada lentamente en una columna de Vigreux (altura 27 cm, diámetro 2,5 cm). Durante 4 horas se separan por destilación 74 ml de alfa-picolina, que también contiene trietilamina. En la segunda fracción se separan por destilación 28 ml de alfa-picolina, después de lo cual la mezcla de reacción es concentrada por evaporación hasta sequedad sin columna. Los últimos vestigios de alfa-picolina

387070

26 FEB 1952



na son eliminados calentando el residuo bajo presión re-  
ducida. El residuo es mezclado luego con acetato de etilo  
bajo calentamiento, es enfriado, es filtrado y es seca-  
do. Se obtienen 18,72 g de cloruro de bencil-alfa-picoli-  
nio. p. de f.: 95-100°C. El producto no muestra, en compa-  
5 ración con una muestra auténtica, ninguna depresión del  
punto de fusión, y según cromatografía en capa delgada pro-  
porciona una mancha con el mismo valor de R .  
f

Ejemplo 2

10 Se ponen en ebullición durante 6 horas bajo re-  
flujo 26,05 g de cloruro de 2-propil-4-amino-5-pirimidil-  
metil-trimetil-amonio con 150 ml de alfa-picolina. La mez-  
cla de reacción es concentrada por evaporación hasta se-  
quedad, el residuo es disuelto en un poco de alcohol, es aci-  
15 dificado con ácido clorhídrico hasta pH 1 y es concentrado  
por evaporación una vez más. El residuo así obtenido es  
recristalizado en metanol.

Se obtienen 29 g de diclorhidrato de cloruro  
de 2-propil-4-amino-5-pirimidil-metil-alfa-picolinio. p.  
20 de f.: 243-246°C.

Ejemplo 3

1 g de cloruro de 2-propil-4-amino-pirimidil-  
metil-trimetil-amonio es puesto en ebullición con 40 ml  
de  $\alpha$ -picolina durante 4 horas a reflujo. La mezcla de  
25 reacción es enfriada, y los cristales precipitados son  
filtrados, con etanol absoluto, lavados y secados. Se ob-  
tiene clorhidrato de cloruro de 2-propil-4-amino-5-pirimi-  
dil-metil- $\alpha$ -picolinio, p. de f.: 237-240°C (con descom-  
posición).

30 Las aguas madres son evaporadas a vacío, al re-

387070



siduo se le añade etanol absoluto y la solución se acidifica con una solución de etanol que contiene ácido clorhídrico. Los cristales precipitados son filtrados, lavados y secados. Rendimiento: 70%.

5'

Ejemplo 4

10

1 g de bromhidrato de bromuro de 2-propil-4-amino-5-pirimidil-metil-trimetil-amonio es puesto en ebullición con 40 ml de  $\alpha$ -picolina durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción es tratada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. (La acidificación es llevada a cabo con bromuro de hidrógeno acuoso concentrado). Se obtienen 1,3 g de bromhidrato de bromuro de 2-propil-4-amino-5-pirimidil-metil- $\alpha$ -picolinio. Rendimiento: 90%. P. de f.: 254-246°C (con descomposición)

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el 8 de Enero de 1970, bajo el número CI-951, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

-REIVINDICACIONES-

25

Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

30



1.-Procedimiento para la preparación de compuestos de imonio cuaternario de la fórmula general I, (en que R significa un grupo aralcohilo o heteroaralcohilo eventualmente sustituido;  $R_1$  significa un grupo alcoholilo eventualmente sustituido;  $R_2$  significa un grupo alcoholilo eventualmente sustituido, o los grupos  $R_1$  y  $R_2$  pueden formar conjuntamente un anillo, el cual puede contener eventualmente un heteroátomo;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo eventualmente sustituido o los grupos  $R_1$  y  $R_3$  pueden formar conjuntamente un anillo que puede contener eventualmente un heteroátomo) caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general II o sus sales, (en que  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representan grupos alcoholilo eventualmente sustituidos y R tiene el significado arriba indicado), con un compuesto de la fórmula general III (en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  poseen los significados arriba indicados), y a continuación, en caso deseado, se transforman el producto en sus sales.

2.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan las sustancias de partida en las que los grupos  $R_4$  y/o  $R_5$  y/o  $R_6$  están sustituidos con grupos arilo.

3.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se elimina de modo continuo desde la mezcla de reacción la amina terciaria que resulta durante la reacción a partir del compuesto de la fórmula general II.

4.-Procedimiento para la preparación de compuestos de imonio cuaternario.

387070

26 FEB 1972



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

26 FEB 1972

Madrid,

P.A.

10

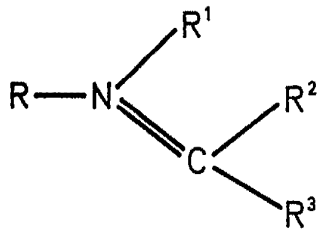
Alberto de Enciso  
Por Foch

22.2.1972 MJ/c

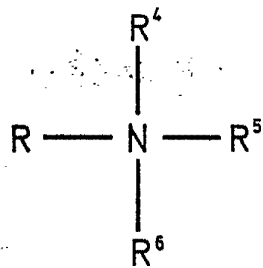
*[Handwritten signature]*

387070

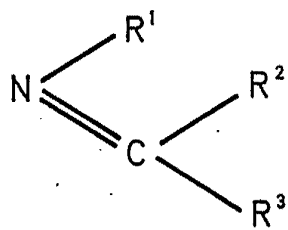
17 AGO 197



I



II



III

Alberto de Lencastre  
Fő-Pedagógus